

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
KINEZIOLOŠKI FAKULTET

(studiji za stjecanje akademskog naziva:
magistar kineziologije)

Karlo Mardetko

TJELESNA AKTIVNOST U PREVENCIJI RAKA
PLUĆA

diplomski rad

Mentor:

doc. dr. sc. Danijel Jurakić

Zagreb, rujan, 2019.

Ovim potpisima se potvrđuje da je ovo završena verzija diplomskog rada koja je obranjena pred Povjerenstvom, s unesenim korekcijama koje je Povjerenstvo zahtijevalo na obrani te da je ova tiskana verzija istovjetna elektroničkoj verziji predanoj u Knjižnici.

Mentor:

doc. dr. sc. Danijel Jurakić

Student:

Karlo Marđetko

TJELESNA AKTIVNOST U PREVENCIJI RAKA PLUĆA

SAŽETAK

Rak pluća predstavlja značajan javnozdravstveni problem u svijetu i u Hrvatskoj. Cilj ovoga rada je sistematizirati ulogu tjelesne aktivnosti u prevenciji raka pluća i spoznaje o zaštitnim fiziološkim mehanizmima s odgovarajućim preporukama o vrsti, intenzitetu i trajanju tjelesne aktivnosti. U radu su sažeti nalazi recentnih sistematskih preglednih radova i meta-analiza, a rezultati tih istraživanja pokazuju da tjelesna aktivnost smanjuje rizik od raka pluća kod pušača i to do 13% za umjerenu razinu i do 30% za žustru razinu tjelesne aktivnosti. Mehanizmi putem kojih tjelesna aktivnost utječe na prevenciju raka pluća još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni, međutim pretpostavlja se da unaprijeđena pulmonalna ventilacija, imunološka funkcija, smanjena upala i oksidacijski stres kod tjelesno aktivnih osoba djeluju kao zaštitni biološki mehanizmi od nastanka raka pluća.

Ključne riječi: rak pluća, maligna oboljenja, tjelesno vježbanje, prevencija, pušenje

PHYSICAL ACTIVITY IN PREVENTION OF LUNG CANCER

ABSTRACT

Lung cancer represents a significant public health problem in the world and in Croatia. The aim of this study is to systematize the role of physical activity in prevention of lung cancer and current understanding of protective physiological mechanisms with appropriate recommendations on the type, intensity and duration of physical activity. This thesis summarizes recent systematic reviews and meta-analyses on topic of physical activity and lung cancer and the results of these studies show that physical activity reduces lung cancer risk in smokers by up to 13% for moderate levels and up to 30% for high levels of physical activity. The mechanisms through which physical activity influences lung cancer prevention have not yet been fully clarified, but it is suggested that improvements in pulmonary ventilation, immune function, reduced inflammation and oxidative stress in physically active individuals act as protective biological mechanisms against lung cancer.

Key words: lung cancer, cancer disease, physical exercise, prevention, smoking

SADRŽAJ

UVOD	1
Rak pluća.....	1
Definicija raka	1
Prevalencija i smrtnost	3
Tjelesna aktivnost.....	5
Definicija.....	5
Prevalencija	6
Dobrobiti tjelesne aktivnosti	7
Problem i cilj rada	7
TJELESNA AKTIVNOST I RAK PLUĆA	8
FIZIOLOŠKI MEHANIZMI NASTANKA RAKA PLUĆA.....	12
BIOLOŠKI MEHANIZMI U POZADINI UTJECAJA TJELESNE AKTIVNOSTI NA PREVENCIJU RAKA PLUĆA.....	14
PREPORUKE ZA TJELESNU AKTIVNOST U PREVENCIJI RAKA PLUĆA	16
ZAKLJUČAK	16
LITERATURA.....	17

UVOD

Rak pluća

Definicija raka

"Rak je zloćudna novotvorina u tijelu što nastaje nekontroliranim rastom i razmnožavanjem nenormalnih stanica" (Padovan, 1992). Može se pojaviti na gotovo bilo kojem dijelu tijela (WHO, 2019a). "Posebnosti raka u usporedbi s rastom normalnog tkiva su gubitak kontrole rasta, svojstvo prodiranja u okolinu te svojstvo koloniziranja, odnosno metastaziranja, u udaljena područja" (Padovan, 1992). Mnoge vrste raka mogu se prevenirati izbjegavanjem izlaganja čestim rizičnim faktorima, poput duhanskog dima, a značajan dio karcinoma se može izliječiti kirurškim putem, radioterapijom ili kemoterapijom, osobito ako se rano otkriju (WHO, 2019a). Međutim, to često nije slučaj s rakom pluća. Naime, nema ni jedna pouzdana dijagnostička metoda za njegovo rano otkrivanje (Grbac, Bašić-Grbac i Ostojić, 2001). Dijagnoza raka pluća prvenstveno se temelji na simptomima, stoga se otkrivanje raka pluća često događa kada kurativne intervencije (tj. operacija) više nisu moguće, sa čak 70% pacijenata s dijagnozom raka pluća prisutno u uznapredovalom stadiju bolesti (Lemjabbar-Alaoui, Hassan, Yang i Buchanan, 2015). "Rak pluća solidni je epitelni tumor koji se može razviti iz epitela traheobronhalnog sustava ili epitela alveola. U 95% slučajeva razvija se u bronhima, a svega u 3-5% slučajeva u alveolama" (Grbac i sur., 2001). Karcinom pluća je vrlo heterogen i može se pojaviti na mnogim različitim mjestima u stablu bronhija, stoga se pojavljuju vrlo različiti simptomi i znakovi ovisno o anatomskom položaju (Lemjabbar-Alaoui i sur., 2015). "Rak pluća ima izrazito infiltrativan rast, ne poštuje granice režnja ili organa, širi se limfogeno, hematogeno i per continuitatem" (Grbac i sur., 2001).

"Rak pluća, također poznat kao rak bronha, dijeli se u dvije temeljne skupine: rak pluća malih stanica (SCLC- small cell lung cancers) i rak pluća ne-malih stanica (NSCLC- non-small cell lung cancers)" (Hrvatska liga protiv raka, 2019). NSCLC se dodatno može podijeliti u tri glavna podtipa, karcinom pločastih stanica, adenokarcinom i karcinom velikih stanica (MacKinnon i sur., 2010). Ta četiri najčešća histološka tipa karcinoma pluća čini 96% svih primarnih neoplazmi pluća (Vrabec Branica 2010). Klasifikacija se temelji na mikroskopskom izgledu tumorskih stanica stoga ih je bitno razlikovati jer se šire i rastu na različite načine pa i sam postupak liječenja može biti različit (Hrvatska liga protiv raka,

2019). Rak pluća malih stanica (SCLC) uzrokuje 18% svih raka pluća dok je rak pluća ne-malih stanica (NSCLC) zaslužan za 80% svih raka pluća (MacKinnon, Kopatz i Sethi, 2010). Prema Lemjabbar-Alaoui i sur. (2015), SCLC-i čine 10%-15% svih raka pluća i izuzetno su agresivni, a najveći rizični faktor za njihov razvoj jest pušenje; karcinom pločastih stanica (SQCLC) predstavlja oko 25%-30% svih raka pluća i nastaje u glavnim bronhima; adenokarcinom (AdenoCA) čini oko 40% svih raka pluća i sastoji se od tumora koji se javljaju u perifernim bronhima; karcinom velikih stanica (LCAC) također zvan nediferencirani karcinom velikih stanica (NOS), proksimalniji je i lokalno teži ranom napadu na medijastinum i njegove strukture, NSCLC-NOS čini oko 10% ukupnog NSCLC i ponaša se slično raku malih stanica s brzim i fatalnim širenjem.

Mnogobrojni faktori utječu na nastanak neke vrste raka, no samo se na pojedine može utjecati. Pušenje je glavni promjenjivi čimbenik rizika za nastanak bilo koje vrste raka, nakon čega slijedi tjelesna težina, prehrana i razina tjelesne aktivnosti (Anzuini, Battistella i Izzotti, 2011). Prema Brenner, Yannitsos, Farris, Johansson i Friedenreich (2016) otprilike 75-90% slučajeva raka pluća pripisano je aktivnom pušenju duhana. Nekoliko dodatnih životnih i okolišnih čimbenika povezano je s rizikom od raka pluća, uključujući izloženost radonu, izloženost azbestu, drugim kemikalijama i razini tjelesne aktivnosti (Brenner i sur., 2016). Nadalje, kronične upalne bolesti pluća kao što su kronična opstruktivna plućna bolest (COPD) i plućna fibroza značajni su neovisni faktori rizika za razvoj raka pluća (MacKinnon i sur., 2010). Rak pluća nije jedina bolest koja se povećava pušenjem; popis uključuje mnoge druge vrste raka, kardiovaskularne bolesti, kroničnu opstruktivnu plućnu bolest i druge (Samet, 2013).

MacKinnon i sur. (2010) opisuju kako je klinička slika karcinoma pluća kod nepušača izrazito različita od one u pušača, adenokarcinom je dominantan oblik raka pluća u nepušača, za razliku od pušača koji mogu razviti sve glavne histološke vrste raka pluća te je ujedno najčešći oblik raka pluća kod bolesnika mlađih od 40 godina s nerazmjerno visokim omjerom nepušača, a češći je kod žena nego kod muškaraca, također, adenokarcinom kod pušača se javlja centralno i u perifernim dišnim putovima dok se kod nepušača uglavnom nalazi u perifernim dišnim putovima.

Prevalencija i smrtnost

GLOBOCAN je internetska baza podataka koja pruža procjenu incidencije i mortaliteta u 185 zemalja za 36 vrsta raka (The Union for International Cancer Control (UICC), 2018). Putem GLOBOCAN 2018 procijenjeno je 18.1 milijun novih slučajeva te 9.6 milijuna smrti putem neke vrste raka. Rak pluća kod muškaraca je najčešće dijagnosticirani rak te vodeći uzrok smrtnosti od raka, a rak pluća kod žena zauzima 3. mjesto po incidenciji te 2. po smrtnosti (Bray, Ferlay, Soerjomataram, Siegel, Torre i Jemal 2018). Prema podacima WHO (2018), rak pluća (zajedno s rakom traheje i bronha) uzrokovao je 1,7 milijuna smrtnih slučajeva u svijetu. U Hrvatskoj, rak pluća je drugi najčešći rak kod muškaraca (17%), a kod žena se nalazi na trećem mjestu (8%) (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske, 2016). "Ukupan broj novodijagnosticiranih zloćudnih bolesti (šifre C00-C97 MKB, bez raka kože - šifra C44) bio je 23 650 i to 12 632 muškaraca i 11 018 žena. Stopa incidencije je iznosila 566,6/100 000; 626,9/100 000 za muškarce i 510,2/100 000 za žene. Odnos M:Ž je 53:47. U Hrvatskoj je 2016. godine od raka umrlo 13 969 osoba, 8 061 muškarac i 5 908 žena. Stope mortaliteta bile su 334,6/100 000; odnosno 400,1/100 000 (M) i 273,6/100 000 (Ž). Odnos M:Ž je 58:42." (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske, 2016). Oko 50% svih novih karcinoma pluća dijagnosticirano je kod bivših pušača, a oko 25% svih slučajeva raka pluća u svijetu javlja se kod nepušača (MacKinnon i sur., 2010). Općenito, rak pluća javlja se dvaput češće kod muškaraca nego kod žena, a pušači imaju 14 puta veću vjerojatnost za razvoj raka pluća od nepušača (Buffart i sur., 2014). Rak pluća kod nepušača nalazi se na sedmom mjestu najčešćih uzroka smrti od raka u svijetu i pojavljuje se kod 15% muškaraca i 53% žena (MacKinnon i sur., 2010).

Incidencija i smrtnost raka pluća konzistentno su povezani s 20 ili više godina povijesti pušenja (Lemjabbar-Alaoui i sur., 2015). Stopa preživljavanja raka pluća nije se značajno promijenila u posljednjih 30 godina, a sadašnje terapije rijetko liječe bolest (MacKinnon i sur., 2010). Srećom, pušenje se smanjilo u mnogim zemljama, osobito u zemljama s visokim dohotkom, ali zemlje s niskim dohotkom i srednjim dohotkom ostaju u opasnosti zbog agresivne taktike multinacionalnih duhanskih tvrtki (Samet, 2013). Međutim, ne razvije svaki pušač rak pluća, što upućuje na individualne varijacije u osjetljivosti na respiratorne karcinogene povezane s dimom (Buffart i sur., 2014).

Uspoređujući Hrvatsku s ostalim europskim zemljama, Hrvatska pripada skupini zemalja sa srednje visokim stopama smrtnosti te srednje visokom incidencijom i visokim mortalitetom od raka. Prema vodećem uzroku gubitka godina života (YLL - years of life lost), rak pluća u Europi zauzima 3. mjesto s incidencijom od 4,8%, dok u Hrvatskoj zauzima 3. mjesto s incidencijom od 7,2%. Prema prilagođenim godinama života s dizabilitetom (DALY - disability-adjusted life year), rak pluća u Europi zauzima 5. mjesto s incidencijom od 3,2%, dok u Hrvatskoj zauzima 4. mjesto sa 4,5%. DALY se računa kao zbroj izgubljenih godina života zbog prijevremenog umiranja i godina onesposobljenosti zbog bolesti. Oko 50% svih bolesti u Hrvatskoj mjereno s DALYs uzrokuju 3 vodeća čimbenika rizika: nepravilna prehrana, povišeni arterijski tlak i pušenje, a zatim povišeni indeks tjelesne mase, štetna konzumacija alkohola te nedovoljna tjelesna aktivnost (Kralj, Brkić Biloš, Ćorić, Silobrčić Radić i Šekerija, 2015). Kao takva, primarna prevencija raka pluća je stoga kritični javnozdravstveni izazov u svijetu (Liu, Li, Bai i Fan, 2019).

Tjelesna aktivnost

Definicija

Tjelesna aktivnost definira se kao bilo koji pokret tijela nastao kontrakcijom skeletnih mišića koji povećava potrošnju energije iznad metaboličke stope u mirovanju, a karakterizira ju modalitet, učestalost, intenzitet, trajanje i okruženje u kojem se provodi (Thivel i sur., 2018). Tjelesnu aktivnost potrebno je razlikovati od vježbanja, što je prema Caspersen, Powell i Christenson (1985), dio tjelesne aktivnosti koje je planirano, strukturirano, repetitivno te kao cilj ima unaprjeđenje ili održavanje tjelesnog fitnesa. Nadalje, vježbanje se može shvatiti kao inkrementalni i kontrolirani fiziološki stres koji omogućuje tijelu da učinkovitije reagira na pušenje i stres u okolišu (Koutsokera, Kiagia, Saif, Souliotis i Syrigos, 2013). Potrošnja energije u mirovanju odgovara potrošnji energije jednog metaboličkog ekvivalenta (MET) (Thivel i sur., 2018). 1 MET jednak je potrošnji 3.5 mL O₂/kg/min (Norton, Norton i Sadgrove, 2010). MET je omjer potrošene energije tijekom aktivnosti i energije potrošene u mirovanju, a da bi tjelesna aktivnost imala značajne zdravstvene koristi, potreban je umjereni ili visoki intenzitet (Leavitt, 2008). Sedentarno ponašanje, u položaju sjedenja, ležanja ili ležećeg položaja, je svako budno ponašanje koje karakterizira potrošnja energije $\leq 1,5$ MET (Thivel i sur., 2018). Niska razina tjelesne aktivnosti je ona do <3 MET-a, umjerena 3-6 MET-a, a žustra 6 MET-a ili više (Leavitt, 2008). Tjelesna aktivnost u svakodnevnom životu može se svrstati na tjelesnu aktivnost na poslu, u sportu, kondicioniranje, tjelesnu aktivnost u kućanstvu ili ostale aktivnosti (Caspersen, Powell i Christenson, 1985). U ovom radu najviše nas zanima rekreativna tjelesna aktivnost koju čovjek upražnjava u svoje slobodno vrijeme, mjerljiva je i vrši se u svrhu zdravlja. Tjelesna aktivnost u slobodno vrijeme je aktivnost koja nije bitan dio svakodnevnog života osobe te se provodi po želji, primjerice uključivanje u sportsko sudjelovanje, treniranje i rekreativne aktivnosti poput šetnje, plesa i vrtlarstva (Physical Activity Guidelines Advisory Committee, 2008). Podaci WHO (2019b) identificiraju tjelesnu neaktivnost (manjak tjelesne aktivnosti) kao četvrti vodeći rizični faktor svjetske smrtnosti (6% smrti u svijetu) te kao takva, prema Schmid, Ricci, Behrens i Leitzmann (2016), predstavlja važan bihevioralni rizični čimbenik za rak.

Prevalencija

Prošlo je stoljeće bilo kolijevka modernizacije našeg društva i automatizacije koja favorizira pojavu i razvoj sedentarnih mogućnosti i ponašanja (Thivel i sur., 2018). Prema podacima WHO (2018), 1 u 4 odraslih u svijetu je neaktivno (28% ili 1,4 milijarda ljudi), a ponegdje i svaki treći. Ta se sedentarnost opisuje kao značajan čimbenik rizika od smrtnosti, neovisan o tjelesnoj aktivnosti uz 5,3 milijuna smrti pripisano tjelesnoj neaktivnosti (Thivel i sur., 2018). Buffart i sur. (2014) navode da su pušači oba spola manje tjelesno aktivni od nepušača, što dodatno povećava rizik kod već izložene populacije.

Eurobarometar 2018. pokazuje da se razine sudjelovanja nisu bitno promijenile od prethodne ankete Eurobarometra u 2014. godini, ustvari, udio onih koji se uopće ne bave tjelovježbom ili igraju sport blago se povećao sa 42% na 46% u cijeloj Europi, a to je nastavak postupnog trenda od 2009.; udio onih koji se rijetko bave tjelovježbom ili sportom iznosi 14%, onih koji s određenom pravilnošću sudjeluju u aktivnostima iznosi 33%, a redovito se bavi 7% (Cacciato, 2018).

TNS opinion & social (2017) putem Eurobarometra 472 prikazuju da je Hrvatska jedna od nekoliko zemalja čiji se ispitanici manje uključuju u sport u odnosu na 2013. Pogled na priliku za bavljenje tjelesnom aktivnošću je najmanje pozitivan. Stoga ne čudi da je upravo Hrvatska imala najveći porast proporcije ljudi (+27%) koji se ne bave nekom aktivnošću, što sad iznosi čak 56%. Smanjila se proporcija ljudi (-11%) koja se redovito ili donekle redovito bavi tjelovježbom ili sportom i sada iznosi 27%. Povećala se proporcija ispitanika (+20%) koja se uopće ne bavi nijednom aktivnošću i sada iznosi 37%. Najmanje se koriste sportski klubovi (5%) uz najveće smanjenje članstva istih (-5%). Također se smanjila proporcija ispitanika (-21%) koji se bave nekom aktivnošću radi unaprjeđenja zdravlja. Kao najčešći razlog ne bavljenja sportom, 44% ispitanika navodi nedostatak vremena, 13% cijenu bavljenja sportom, dok 11% ne želi riskirati ozljedu. Povećala se proporcija ispitanika (+5%) koja ne voli kompetitivne aktivnosti. Dodatno, svaki treći (35%) smatra da nema puno mogućnosti bavljenja nekom aktivnošću u svome području, uz to se smanjila proporcija ispitanika (-13%) koja ima pozitivan stav prema lokalnim prilikama za tjelesnu aktivnost, a 37% se ne slaže da klubovi i ostali pružatelji usluga nude mnoštvo prilika za vježbanje (-11%).

Dobrobiti tjelesne aktivnosti

U novije doba, pozitivni učinci tjelesne aktivnosti jasno su opisani u literaturi s recentnim meta-analizama koje pružaju visoku razinu dokaza o utjecaju na ukupnu smrtnost, smrtnost povezanu s kardiovaskularnim bolestima ili smrtnost od raka, a osim smanjenja rizika od smrtnosti, redovita tjelesna aktivnost pogoduje zdravom rastu i starenju te sprječava pojavu mnogih kroničnih bolesti (Thivel i sur., 2018). Tjelesna aktivnost u slobodno vrijeme predstavlja snažnu javnu zdravstvenu mjeru za smanjenje raka pluća, a jasno razumijevanje njene uloge u etiologiji raka pluća moglo bi imati značajan utjecaj na javno zdravstvo (Tardon i sur., 2005). Tjelesna aktivnost povezana je sa smanjenjem rizika od obolijevanja od raka pluća za 20-50% u usporedbi s najmanje do najviše aktivnim sudionicima (Brenner i sur., 2016). Postoje indikacije da bi uključivanje u visoko intenzivnu tjelesnu aktivnost moglo spriječiti 25-38% slučajeva raka pluća kod sedentarnih (izloženih) muškaraca i žena (Tardon i sur., 2005). Sukladno tome, s obzirom na jasne zdravstvene koristi tjelesne aktivnosti za mnoge druge kronične bolesti, usvajanje smjernica za prevenciju raka (preporuča se bavljenje minimalno 30 minuta umjerenom do žustrom razinom tjelesne aktivnosti 5 dana u tjednu ili više) može se smatrati zdravom praksom javnog zdravstva bez štetnih posljedica (Friedenreich i Orenstein, 2002).

Problem i cilj rada

Iako je dokazano da tjelesna aktivnost može utjecati na prevenciju raka pluća (Liu i sur., 2019), fiziološki mehanizmi djelovanja još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni. Osim toga, nedostaje literature na hrvatskom jeziku u kojoj je sistematično opisana uloga tjelesne aktivnosti u prevenciji raka pluća s odgovarajućim preporukama o vrsti, intenzitetu i trajanju tjelesne aktivnosti. Stoga, cilj rada je sistematizirati dosadašnje spoznaje o utjecaju tjelesne aktivnosti na prevenciju raka pluća i spoznaje o zaštitnim fiziološkim mehanizmima djelovanja tjelesne aktivnosti na prevenciju ove bolesti. Također, temeljem pregleda znanstvenih spoznaja, navest će se preporuke za odgovarajuću tjelesnu aktivnost u prevenciji raka pluća.

TJELESNA AKTIVNOST I RAK PLUĆA

Iscrpnim pregledom literature identificiran je veliki broj istraživanja na temu tjelesne aktivnosti i raka pluća. Osim toga, identificiran je i značajan broj sistematskih preglednih radova i meta analiza. U nastavku teksta bit će prikazani rezultati i zaključci tih sistematskih preglednih radova i meta analiza.

Tardon i sur. (2005) napravili su prvu meta analizu koja povezuje tjelesnu aktivnost u slobodno vrijeme i rak pluća (u literaturi). Nakon potpunog pregleda svih prihvatljivih radova, 9 ih je bilo prilagođeno pušenju i time ispunilo kriterije za uključivanje, točnije 2 istraživanja kontrola slučaja i 7 kohortnih istraživanja. U većini istraživanja mjerene su tri komponente tjelesne aktivnosti (tj. vrsta, trajanje i / ili intenzitet) i sve su koristile upitnike za dobivanje podataka o tjelesnoj aktivnosti u slobodno vrijeme. Dobiveni rezultati ukazuju na obrnuto proporcionalan odnos između tjelesne aktivnosti u slobodno vrijeme i rizika od raka pluća. Procijenjeni kombinirani rizik za oba spola bio je statistički značajan za umjereno intenzivnu ($OR = 0,87$) i visoko intenzivnu tjelesnu aktivnost u slobodno vrijeme ($OR = 0,70$). Utvrđena je statistički značajna doza-odgovor povezanost (p for trend = $0,00$) kod oba spola sa značajnim smanjenjem rizika za kategorije visoko intenzivne tjelesne aktivnosti (za muškarce $OR = 0,75$ i za žene $OR = 0,62$). U konačnici, rezultati pokazuju da umjereno aktivni pojedinci imaju 13% manji rizik od obolijevanja od raka pluća, a visoko aktivni čak 30%.

Autoritativni pregled Koutsokera i sur. (2013) proveden je s ciljem utvrđivanja uloge prehrambenih navika i tjelesne aktivnosti na prevenciju raka pluća. Rad ukazuje na obrnuto proporcionalan odnos između tjelesne aktivnosti u slobodno vrijeme i raka pluća. Aktivniji pojedinci imaju smanjen rizik od raka pluća, vrijedi za muškarce i žene, a utjecaj je veći za žustru razinu tjelesne aktivnosti u slobodno vrijeme u odnosu na umjerenu razinu i time prikazuje značajnu doza-odgovor povezanost. Isti odnos pronađen je i s unosom voća i povrća, doduše, neke studije su pronašle zaštitnički efekt samo za voće. Pojedinci s visokim unosom voća ili povrća imaju smanjen rizik od raka pluća od onih sa smanjenim unosom. Međutim, nije jasno je li obrnuto proporcionalan odnos veći između pušača ili nepušača te na koje histološke vrste raka više utječe.

Buffart i sur. (2014) proveli su sistematski pregled i meta-analizu kako bi bolje shvatili odnos između tjelesne aktivnosti i raka pluća isključivo kod pušača. Taj odnos proučavali su prema razini tjelesne aktivnosti (umjerena, umjereno-visoka, visoka), statusu pušenja (teški ili lagani pušači), te spolu. Za potrebe istraživanja, 7 kohortnih istraživanja i 1 istraživanje slučajeva i kontrole ostvarili su kriterije za uključivanje. Udruženi utjecaj kohortnih istraživanja prikazuje da tjelesno aktivniji pušači imaju manji rizik razvoja raka pluća od manje aktivnih (RR = 0,82). Pronađena je razlika u učestalosti raka pluća kod osoba s različitim razinama tjelesne aktivnosti, s RR od 0,74 za umjerenu do 0,87 za umjereno-visoku razinu tjelesne aktivnosti. Nije pronađena statistički značajna razlika u razini tjelesne aktivnosti među pušačima ($p = 0,35$). Smanjenje rizika bilo je veće kod žena nego muškaraca ($p = 0,04$), međutim to je bazirano samo na jednoj studiji u kojoj su analizirani podaci samo za žene. Studija slučajeva i kontrola na 1916 pušača pokazala je da umjereno i visoko aktivni pušači imaju manje šanse razviti rak pluća (OR = 0,70) od manje aktivnih. Povezanost je bila značajna za teške pušače (≥ 20 paket-godina) i lagane pušače (< 20 paket-godina) kod muškaraca i žena. Iako je apsolutni broj istraživanja koja su istraživala odnos između tjelesne aktivnosti i raka pluća kod pušača bio nizak, autori zaključuju da postoji jasno smanjenje rizika kod pušača koji sudjeluju u tjelesnoj aktivnosti. Doza-odgovor povezanost nije utvrđena ni u pogledu intenziteta vježbanja niti u intenzitetu pušenja, tj. visoka razina tjelesne aktivnosti nije pokazala veće smanjenje rizika od umjerene razine tjelesne aktivnosti, a povezanost između tjelesne aktivnosti i smanjenja rizika nije se razlikovala između teških i laganih pušača. Premda tjelesna aktivnost može smanjiti štetu uzrokovanu pušenjem, prestanak pušenja će i dalje ostati najučinkovitija strategija za smanjenje rizika od raka pluća.

Autori navode da mjerenje tjelesne aktivnosti upitnicima, što je bio slučaj u ranije spomenutim istraživanjima, predstavlja važno ograničenje prilikom donošenja zaključaka o utjecaju tjelesne aktivnosti na prevenciju raka pluća. Naime, relativno niska pouzdanost i valjanost upitnika za tjelesnu aktivnost može značajno utjecati na zaključivanje o jačini povezanosti istraživanih varijabli.

Cilj sistematskog pregleda literature i meta-analize Brenner i sur. (2016) bio je ažuriranje dotadašnjih spoznaja uz fokus samo na rekreacijsku, tjelesnu aktivnost u slobodno vrijeme. Prošle meta-analize nisu uključivale analizu podgrupa razvrstanih po statusu pušenja i/ili histološkim grupama što je slučaj u ovome istraživanju. Sveukupno 27 istraživanja bilo je uključeno u meta-analizu, od kojih 21 kohortnih istraživanja i 6 istraživanja slučajeva i kontrola. Cjelokupna analiza pokazala je obrnutu povezanost između rekreacijske tjelesne aktivnosti i rizika od raka pluća ($RR = 0,76$). Slične obrnute povezanosti s rizikom zabilježene su i za sve histološke podvrste raka, uključujući adenokarcinom ($RR = 0,80$), rak pločastih stanica ($RR = 0,80$) i malih stanica ($RR = 0,79$). Proporcionalno obrnute veze uočene su kod bivših ($RR = 0,77$) i sadašnjih pušača ($RR = 0,77$), ali ne i među nepušačima ($RR = 0,96$). Utvrđeno je da rekreacijska tjelesna aktivnost ima zaštitnički utjecaj na rizik od raka pluća među pušačima, ali da bi daljnja istraživanja trebala potvrditi tu uzročno-posljedičnu vezu. Autori ukazuju na problem nedostatka literature kod nepušača jer je identificiranje rizika ili preventivnih čimbenika za rak pluća među nepušačima važno s obzirom na visoku učestalost raka pluća i loše ishode preživljavanja.

Schmid i sur. (2016) proveli su nekoliko meta-analiza s ciljem procjene utjecaja statusa pušenja na povezanost između tjelesne aktivnosti i raka pluća. U obzir je uzeto 18 kohortnih istraživanja i 7 istraživanja slučajeva i kontrola među kojima je uključeno 3,147,747 ispitanika i zabilježeno 29,123 slučaja raka. U usporedbi visoke i niske razine tjelesne aktivnosti relativni rizik za rak pluća iznosi 0,79, s $RR = 0,87$ za kohortna istraživanja i $RR = 0,57$ za istraživanja slučajeva i kontrola. Analiza ograničena samo na kohortna istraživanja uz kontrolu faktora prema statusu pušenja pokazuje statistički značajan obrnuto proporcionalan odnos tjelesne aktivnosti prema raku pluća kod bivših pušača ($RR = 0,68$) i sadašnjih pušača ($RR = 0,80$), ali ne i kod nepušača ($RR = 1,05$). Zbog snažnog utjecaja pušenja na odnos tjelesne aktivnosti i raka pluća, ponovljena je meta analiza između istraživanja uz kontrolu faktora za pušenje. Za studije uz kontrolu faktora za kutija-godina (intenzitet i trajanje pušenja) dobiven je $RR = 0,76$; za kutija-godina (intenzitet i trajanje pušenja) i dodatna varijabla pušenja (izloženost pasivnom pušenju, pušenje u okolišu, prestanak pušenja) $RR = 0,70$; za kutija-godina ili intenzitet i prestanak pušenja $RR = 0,74$. Tjelesna aktivnost je statistički značajno negativno povezana s rakom pluća među bivšim i sadašnjim pušačima, dok među nepušačima nema povezanosti.

Liu i sur. (2019) proveli su meta-analizu koja je sadržavala isključivo kohortna istraživanja kako bi se kvantificirao odnos između tjelesne aktivnosti i rizika od raka pluća. U ovoj meta-analizi uključeno je 20 kohortnih studija s ukupno 2.965.811 sudionika i 31.807 slučajeva raka pluća. Rezultati ukazuju da povećana tjelesna aktivnost može biti povezana s nižim rizikom od raka pluća, takva inverzna povezanost identificirana je među bivšim i sadašnjim pušačima, ali ne i nepušačima. U usporedbi osoba niske razine tjelesne aktivnosti, kod osoba visoke razine tjelesne aktivnosti utvrđen je skupni RR 0,83. Analizirajući prema spolu, skupni RR bili su 0,90 za žene i 0,81 za muškarce. Pušači s visokom razinom tjelesne aktivnosti povezani su s 10% nižim rizikom od raka pluća ($RR = 0,90$), dok povezanost nije bila značajna među nepušačima ($RR = 0,95$). Analiza podskupina stratificirana prema tome jesu li studije prilagođene intenzitetu i trajanju pušenja prikazala je istu veličinu RR. Međutim, RR za podskupine bez kontrole faktora za prehrambene faktore iznosio je 0,74, što je značajno niže od onog s kontrolom faktora za prehrambene faktore s $RR = 0,89$. Nadalje, prethodne meta-analize zaključile su da je rizik manji kod žena nego kod muškaraca (RR : 0,68 za žene, 0,85 za muškarce), što je u suprotnosti s rezultatima trenutne studije (RR : 0,90 za žene; 0,81 za muškarce) s najnovijim dokazima uključenim u analizu.

U konačnici, dokazano je da tjelesna aktivnost zaista ima pozitivan učinak na smanjenje rizika od raka pluća, ali samo kod pušača i to do 13% za umjerenu razinu i do 30% za žustru razinu tjelesne aktivnosti. Iako su u istraživanjima bile uključene različite domene tjelesne aktivnosti, značajno smanjenje rizika utvrđeno je samo za domenu slobodnog vremena. Gotovo u svim pregledanim istraživanjima tjelesna aktivnost je mjerena upitnicima koji imaju značajna metodološka ograničenja, pa se preporučuju daljnja istraživanja u kojima će se koristiti objektivne mjere tjelesne aktivnosti. U dvije meta-analize utvrđena je jasna doza-odgovor povezanost između različitih razina tjelesne aktivnosti i raka pluća. Novije meta analize pokazuju pozitivan učinak tjelesne aktivnosti kod bivših i sadašnjih pušača, dok kod nepušača nije bilo povezanosti. Iako se ranije smatralo da je veće smanjenje rizika kod žena u odnosu na muškarce, najnovija meta analiza ustanovila je upravo suprotno. I dalje postoji potreba za daljnjim istraživanjima kako bi se uz najnoviju tehnologiju i većim brojem kontroliranih čimbenika rizika uspjele potvrditi dosadašnje spoznaje o pozitivnom utjecaju tjelesne aktivnosti u prevenciji raka pluća.

FIZIOLOŠKI MEHANIZMI NASTANKA RAKA PLUĆA

"U normalnim stanicama rast, množenje, diferencijaciju, programiranu smrt te brojne procese s tim u svezi uglavnom određuju dvije grupe gena: protoonkogeni i antionkogeni" (Vrhovac, 1997). Protoonkogeni su geni čija je funkcija pomoći stanicama da rastu (ACS, 2014). "Poremećaj ravnoteže aktivnosti tih dviju grupa gena, s neprimjereno povećanom aktivnosti prvih, temeljni je poremećaj koji dovodi do zloćudne preobrazbe stanica. Ta se ravnoteža može poremetiti tako da protoonkogeni različitim promjenama prijeđu u onkogene koji su neprimjereno aktivni ili se antionkogeni inaktiviraju" (Vrhovac, 1997). Kada se to dogodi, stanica raste izvan kontrole, što može dovesti do raka (ACS, 2014). Normalne stanice dijele se ograničeni broj puta, nakon čega ugibaju, međutim, gubitak kontrole rasta znači da se stanice raka dijele neograničeno što uzrokuje svojstvo besmrtnosti zloćudne stanice (Padovan, 1992). Proces apoptoza, odnosno, programirana smrt stanice, nužan je za razvoj organizma i održavanje stanične homeostaze (Žlender, 2003). Inhibicija apoptoze omogućava nekontrolirani rast stanica. Mutacije u genima koje postaju onkogeni mogu se naslijediti ili uzrokovati izlaganjem supstanci u okolišu koje uzrokuju rak (NCI, 2019). Jedna od takvih supstanci jest duhanski dim koji se unosi direktnim ili pasivnim pušenjem. Duhanski dim uzrokuje oštećenje DNK u stanicama bronhijalnog epitela što uzrokuje disfunkciju u imunološkom sustavu pluća, a dodatno dovodi do nakupljanja genetskih promjena u onkogenima i tumor supresorskim genima što u konačnici uzrokuje rak (Smolle i Pichler, 2019). Pušenje ima snažan utjecaj na nastanak i razvoj raka pluća iz nekoliko razloga. Dim cigarete sadrži više od 60 poznatih karcinogena te veliku količinu slobodnih radikala kisika i dodatno, nikotin inhibira apoptozu te može djelovati kao promotor tumora u epitelnim stanicama pluća (MacKinnon i sur., 2010).

Smolle i Pichler (2019) opisuju posebnosti raka pluća kod nepušača. Rak pluća nemalih stanica (NSCLC) kod nepušača posebno je zanimljiv. Naime, takav rak je biološki jedinstven jer na njegov nastanak utječu i ostali faktori osim samog pušenja, faktori poput promjene u mikrookolini tumora, pokretačkim stanicama tumora te promjene u genetskim putevima specifičnim za nepušače. Nepušači sedentarnog načina života, hiperlipidemije i drugih znakova metaboličkih bolesti imaju veći rizik za oboljenje od adenokarcinoma u usporedbi s tjelesno aktivnim pušačima. Tjelesna neaktivnost, uz povećanje rizika od oboljenja od raka pluća također povećava njegovu smrtnost. Epidemiološke studije pokazuju da su nepušači s karcinomom pluća češće žene, pokazuju histološki podtip adenokarcinoma

(AC) i često su iz istočne Azije. U posljednjem desetljeću, genomske studije jasno su pokazale da se temeljna biologija tumora u raku pluća nepušača dramatično razlikuje od raka pluća pušača, s različitim obrascima molekularnih promjena. Još jedan zanimljiv nalaz u raku pluća nepušača je činjenica da su pacijenti značajno mlađi, imaju bolju prognozu i bolje reagiraju na tretman od pušača s rakom pluća. Općenito govoreći, duhanski dim u okolišu kod kuće ili na radnom mjestu, radon, isparavanje ulja za kuhanje, unutarnje gorenje ugljena, hormonska nadomjesna terapija, izloženost azbestu/teškim metalima, zarazni faktori i onečišćenje zraka povezani su s karcinogenezom pluća kod nepušača.

BIOLOŠKI MEHANIZMI U POZADINI UTJECAJA TJELESNE AKTIVNOSTI NA PREVENCIJU RAKA PLUĆA

S obzirom da na razvoj raka pluća utječu brojni neovisni čimbenici (dim, zagađenje zraka i unos hrane), teško je precizno ocijeniti utjecaj tjelesne aktivnosti na navedenu bolest (Anzuini i sur., 2011). Iako mogući mehanizmi postoje, dokazi o povezanosti između tjelesne aktivnosti i raka pluća i dalje su međusobno suprotstavljeni (Koutsokera i sur., 2013) i nisu u potpunosti shvaćeni (Buffart i sur., 2014). U nastavku će biti ukratko opisani najvjerojatniji biološki mehanizmi u pozadini utjecaja tjelesne aktivnosti na prevenciju raka pluća.

Pulmonalna ventilacija

Moguća je uključenost povećane pulmonalne ventilacije i perfuzije zbog tjelesne aktivnosti (Tardon i sur., 2005). Tjelesna aktivnost unaprjeđuje pulmonarnu funkciju, koja bi mogla smanjiti koncentraciju i vremensko djelovanje karcinogenih agensa u dišnom sustavu kao i smanjiti opseg deponiranja karcinogenih čestica (Koutsokera i sur., 2013). Noviji dokazi također predlažu da povećani kardiorespiratorni fitnes muškaraca srednje dobi značajno pridonosi smanjenoj incidenciji raka pluća (Brenner i sur., 2016). Povećana funkcija i protok (čišćenje) rezultira smanjenom koncentracijom duhanskih nitrozamina u dišnom sustavu (Schmid i sur., 2016). Nekoliko epidemioloških studija pokazuje da je povišena funkcija pluća povezana sa smanjenim rizikom od raka pluća (Liu i sur. 2019).

Imunološka funkcija

Moguć je utjecaj tjelesne aktivnosti putem djelovanja na imunološki sustav (Tardon i sur., 2005). Imuno ugroženi pojedinci su pod većim rizikom od raka pluća, a pokazalo se da tjelesno vježbanje umjerenog intenziteta unaprjeđuje imunološke funkcije (Koutsokera i sur., 2013). Redovita tjelesna aktivnost mogla bi poboljšati cjelovitu imunološku funkciju (Brenner i sur., 2016). Imunološke funkcije pojačane su dugotrajnim vježbanjem kroz povećani broj i aktivnost makrofaga, prirodnih stanica ubojica i limfokin-aktiviranih stanica ubojica i njihovih reguliranih citokina te pojačanu proliferaciju limfocita induciranu mitogenom (Tardon i sur., 2005). Mehanički, tjelesna aktivnost bi mogla povećati broj i/ili funkcionalni kapacitet prirodnih stanica ubojica (Brenner i sur., 2016).

Upala

Pušenje i izloženost negativnim utjecajima okoliša može rezultirati upalom, a za tjelesno vježbanje se pokazalo da smanjuje isto (Koutsokera i sur., 2013). Pretpostavlja se da povećana i dugotrajna razina upale povećava rizik od raka pluća (Brenner i sur., 2016). Povećanje tjelesne aktivnosti moglo bi smanjiti upalu i naredne upalne biomarkere prisutne u cirkulaciji i plućnim kapilarama (Brenner i sur., 2016). Dodatno, potencijalni mehanizmi, poput upale i oksidacijskog stresa, se dugotrajno smatraju rezultatom odnosa između tjelesne aktivnosti i raka pluća. (Liu i sur. 2019).

Oksidacijski stres

Biološki mehanizmi oksidacijskog stresa i razvoja raka pluća i dalje su kontroverzni. Naime, oksidacijski stres može prouzročiti inicijaciju tumora ako ošteti DNK, ali isto tako se uvidjelo da može pomoći u ranom ubijanju tumorskih stanica (Liu i sur. 2019). Pušenje i izloženost negativnim utjecajima okoliša povećavaju oksidacijski stres, a za tjelesno vježbanje se uvidjelo da povećava endogene čistače slobodnih radikala, čak i u pušača (Koutsokera i sur., 2013). Povišena razina reaktivnih vrsta kisika uključena je u mehanizme kronične upale pluća i na taj način sudjeluju u stvaranju raka pluća pri čemu je tjelesna aktivnost povezana sa smanjenom šansom povišene razine C-reaktivnog proteina, fibrinogena i reaktivnih vrsta kisika (Liu i sur. 2019). Tjelesna aktivnost bi mogla smanjiti produkciju slobodnih radikala i karcinogenih metabolita nastalih, primjerice, od dima cigareta (Brenner i sur., 2016).

Ostali mogući mehanizmi

Tjelesna aktivnost značajno smanjuje razinu inzulina, glukoze i triglicerida i podiže razinu HDL kolesterola, što je također potencijalni biološki mehanizam koji se povezuje sa smanjenim rizikom od raka pluća (Tardon i sur., 2005). Tjelesna aktivnost možda štiti od raka pluća obrtanjem štete DNK ili povećanjem kapaciteta za popravak DNK (Brenner i sur., 2016). Intervencija bavljenja tjelesnom aktivnošću u trajanju od jedne godine smanjuje razinu estrona i estradiola koji imaju ključnu ulogu u karcinogenezi pluća i rastu raka pluća (Liu i sur. 2019). Tjelesna aktivnost može smanjiti masnoću tijela, interleukin-6 i faktor nekroze tumora- α , a smanjena razina interleukina-6 i tumor necrosis faktor-a možda je povezana sa smanjenim rizikom od raka pluća (Liu i sur. 2019).

PREPORUKE ZA TJELESNU AKTIVNOST U PREVENCIJI RAKA PLUĆA

Za smanjenje rizika od svih vrsta raka preporuča se minimalno 30 minuta tjelesne aktivnosti umjerenog do žustrog intenziteta 5 dana u tjednu ili više, a za pojedine vrste raka najmanje 45-60 minuta žustre razine intenziteta (Friedenreich i Orenstein, 2002). Također je utvrđeno da je oko 3 sata tjedno tjelesne aktivnosti žustrog intenziteta ili 4 sata tjedno tjelesne aktivnosti umjerenog intenziteta u slobodno vrijeme potrebno kako bi se smanjila učestalost raka u populaciji srednjih godina (Anzuini i sur., 2011). Tjelesna aktivnost može biti povezana sa značajnim smanjenjem rizika od raka pluća među muškarcima ukoliko se ostvari potrošnja energije od 12 600 kJ/tjedan (oko 3011 kcal/tjedan) koja se može postići sa 6-8 sati umjerene tjelesne aktivnosti (Lee, Sesso i Paffenbarger, 1999). Generalne preporuke i dalje su dobre radi unaprijeđena općeg zdravlja. Prema *PA guidelines* (2008), odrasle osobe bi trebale barem 150 minuta u tjednu provesti u umjereno-žustroj razini tjelesne aktivnosti ili 75 minuta u tjednu u žustroj aerobnoj tjelesnoj aktivnosti ili u kombinaciji navedenih, s time da bi trajanje pojedine epizode aktivnosti trebalo iznositi najmanje 10 minuta.

ZAKLJUČAK

Rak pluća zauzima 3. mjesto po smrtnosti u Hrvatskoj te kao takav predstavlja značajan javnozdravstveni problem. Rezultati istraživanja ustanovili su da tjelesna aktivnost pomaže u prevenciji raka pluća putem smanjenja rizika obolijevanja od ove zloćudne bolesti. Naime, rezultati sistematskih preglednih radova i meta-analiza pokazuju da tjelesna aktivnost zaista ima pozitivan učinak na smanjenje rizika od raka pluća, ali samo kod pušača i to do 13% za umjerenu razinu i do 30% za žustru razinu tjelesne aktivnosti. Važno je napomenuti da je značajno smanjenje rizika utvrđeno samo za tjelesnu aktivnost koja se provodi u domeni slobodnog vremena. Stoga bi tjelesna aktivnost kao primarno sredstvo zaštite mogla imati značajan utjecaj. Mehanizmi putem kojih tjelesna aktivnost utječe na prevenciju raka pluća još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni, međutim unaprijeđena pulmonalna ventilacija, imunološka funkcija, smanjena upala i oksidacijski stres kod tjelesno aktivnih osoba djeluju kao zaštitni biološki mehanizmi od nastanka raka pluća. Iako nema točnih preporuka za tjelesnu aktivnost radi prevencije, preporuča se od minimalno 150 minuta (2,5h) tjelesne aktivnosti umjerenog intenziteta pa čak i do 8 sati tjedno. Prestanak pušenja i dalje ostaje najučinkovitiji način prevencije ove zloćudne bolesti, a sustavno bavljenje tjelesnom aktivnošću može značajno smanjiti rizik za njezin nastanak kod pušača.

LITERATURA

- American Cancer Society (2014). Oncogenes and tumor suppressor genes. Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/genetics/genes-and-cancer/oncogenes-tumor-suppressor-genes.html>. Pristupljeno 23. srpnja 2019.
- Anzuini, F., Battistella, A. i Izzotti, A. (2011). Physical activity and cancer prevention: a review of current evidence and biological mechanisms. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, 52(4), 174–180.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A. i Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Brenner, D. R., Yannitsos, D. H., Farris, M. S., Johansson, M. i Friedenreich, C. M. (2016). Leisure-time physical activity and lung cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 95, 17–27. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.01.021>
- Buffart, L. M., Singh, A. S., van Loon, E. C. P., Vermeulen, H. I., Brug, J. i Chinapaw, M. J. M. (2014). Physical activity and the risk of developing lung cancer among smokers: a meta-analysis. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 17(1), 67–71. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2013.02.015>
- Cacciato, O. (2018). New Eurobarometer on sport and physical activity. Dostupno na: https://ec.europa.eu/sport/news/2018/new-eurobarometer-sport-and-physical-activity_en. Preuzeto 15. kolovoz 2019
- Caspersen, C. J., Powell, K. E. i Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports*, 100(2), 126–131.
- Friedenreich, C. M. i Orenstein, M. R. (2002). Physical Activity and Cancer Prevention: Etiologic Evidence and Biological Mechanisms. *The Journal of Nutrition*, 132(11), 3456S–3464S. <https://doi.org/10.1093/jn/132.11.3456S>
- Grbac, I., Bašić-Grbac, M. i Ostojić, J. (2001). Rak pluća. *Medicus*, 10(2_Maligni tumori), 179–190.
- Hrvatska liga protiv raka. Rak pluća. Dostupno na: <http://hlpr.hr/rak/vijest/rak-pluca>. Pristupljeno 14. lipnja 2019.

- Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak (2016) Incidencija raka u Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Bilten br. 41
- Padovan I. (1992). Medicinski leksikon. Rak. Leksikografski zavod Miroslav Krleža.
- Koutsokera, A., Kiagia, M., Saif, M. W., Souliotis, K. i Syrigos, K. N. (2013). Nutrition habits, physical activity, and lung cancer: an authoritative review. *Clinical Lung Cancer*, 14(4), 342–350. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2012.12.002>
- Kralj, V., Brkić Biloš, I., Ćorić, T., Silobrić Radić, M. i Šekerija, M. (2015). Chronic Noncommunicable Diseases – Burden of Disease in the Population of Croatia. *Cardiologia Croatica*, 10(7–8), 167–175. <https://doi.org/10.15836/ccar.2015.167>
- Leavitt, M. O. (2008). Physical Activity Guidelines for Americans.
- Lee, I. M., Sesso, H. D. i Paffenbarger, R. S. (1999). Physical activity and risk of lung cancer. *International Journal of Epidemiology*, 28(4), 620–625. <https://doi.org/10.1093/ije/28.4.620>
- Lemjabbar-Alaoui, H., Hassan, O., Yang, Y.-W. i Buchanan, P. (2015). Lung cancer: biology and treatment options. *Biochimica et biophysica acta*, 1856(2), 189–210. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.08.002>
- Liu, Y., Li, Y., Bai, Y.-P. i Fan, X.-X. (2019). Association Between Physical Activity and Lower Risk of Lung Cancer: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Frontiers in Oncology*, 9, 5. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00005>
- MacKinnon, A. C., Kopatz, J. i Sethi, T. (2010). The molecular and cellular biology of lung cancer: identifying novel therapeutic strategies. *British Medical Bulletin*, 95(1), 47–61. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldq023>
- NCI Dictionary of Cancer Terms. (2019). Oncogene. Dostupno na: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>. Pristupljeno 15. srpnja 2019
- Norton, K., Norton, L. i Sadgrove, D. (2010). Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 13(5), 496–502. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2009.09.008>
- Physical Activity Guidelines Advisory Committee. (2008). Physical activity guidelines advisory committee report, 2008. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 2008, A1-H14.
- Samet, J. M. (2013). Tobacco smoking: the leading cause of preventable disease worldwide. *Thoracic Surgery Clinics*, 23(2), 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2013.01.009>

- Schmid, D., Ricci, C., Behrens, G. i Leitzmann, M. F. (2016). Does smoking influence the physical activity and lung cancer relation? A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*, 31(12), 1173–1190. <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0186-y>
- Smolle, E. i Pichler, M. (2019). Non-Smoking-Associated Lung Cancer: A Distinct Entity in Terms of Tumor Biology, Patient Characteristics and Impact of Hereditary Cancer Predisposition. *Cancers*, 11(2). <https://doi.org/10.3390/cancers11020204>
- Tardon, A., Lee, W. J., Delgado-Rodriguez, M., Dosemeci, M., Albanes, D., Hoover, R. i Blair, A. (2005). Leisure-time physical activity and lung cancer: a meta-analysis. <https://doi.org/10.1007/s10552-004-5026-9>
- TNS opinion & social. Special Eurobarometer 472 - December 2017 "Sport and physical activity": European Commission; 2018. Dostupno na: <https://ec.europa.eu/commfrontoffice/publicopinion/index.cfm/survey/getsurveydetail/instruments/special/surveyky/2164>
- Thivel, D., Tremblay, A., Genin, P. M., Panahi, S., Rivière, D. i Duclos, M. (2018). Physical Activity, Inactivity, and Sedentary Behaviors: Definitions and Implications in Occupational Health. *Frontiers in Public Health*, 6. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00288>
- The Union for International Cancer Control (2018). New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018. Dostupno na: <https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018>. Pristupljeno 15. srpnja 2019.
- Vrabec Branica, B. (2010). Primjena lužnate lize u izolaciji DNA kao novi pristup analizi genskih biljega bronhalne sluznice iz rutinskih citoloških uzoraka dobivenih tijekom bronhoskopije (disertacija, Sveučilište u Zagrebu). Preuzeto s <http://medlib.mef.hr/858/>
- Vrhovac, B. (1997). *Interna medicina*. Zagreb: Naprijed.
- World Health Organization (2019a). Cancer. Dostupno na: <http://www.who.int/topics/cancer/en/>. Pristupljeno 22. lipnja 2019
- World Health Organization (2019b). Physical Activity. Dostupno na: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/en/>. Pristupljeno 22. lipnja 2019
- World Health Organization (2018). The top 10 causes of death. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Pristupljeno 22. lipnja 2019.
- Žlender, V. (2003). Apoptoza - programirana smrt stanice. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 54(4), 267–274.